

PCT/JP2004/004175

日本国特許庁
JAPAN PATENT OFFICE

25.3.2004

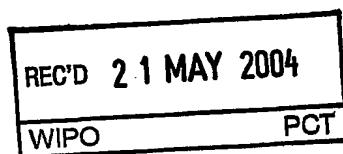
別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出願年月日 2003年 4月 9日
Date of Application:

出願番号 特願2003-104928
Application Number:
[ST. 10/C]: [JP2003-104928]

出願人 独立行政法人理化学研究所
Applicant(s):

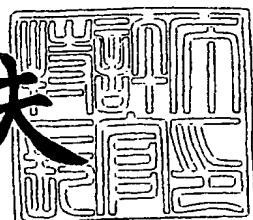


PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)

2004年 4月 30日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

今井康夫



出証番号 出証特2004-3037301

【書類名】 特許願
【整理番号】 P03-022
【提出日】 平成15年 4月 9日
【あて先】 特許庁長官 殿
【国際特許分類】 C12M 1/00
【発明の名称】 固相担体への低分子化合物の固定方法
【請求項の数】 8
【発明者】
【住所又は居所】 埼玉県和光市広沢2番1号 理化学研究所内
【氏名】 長田 裕之
【発明者】
【住所又は居所】 埼玉県和光市広沢2番1号 理化学研究所内
【氏名】 叶 直樹
【特許出願人】
【識別番号】 000006792
【氏名又は名称】 理化学研究所
【代理人】
【識別番号】 100107870
【弁理士】
【氏名又は名称】 野村 健一
【電話番号】 045-290-7480
【選任した代理人】
【識別番号】 100098121
【弁理士】
【氏名又は名称】 間山 世津子
【手数料の表示】
【予納台帳番号】 126469
【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】	明細書 1
【物件名】	図面 1
【物件名】	要約書 1
【プルーフの要否】	要

【書類名】 明細書

【発明の名称】 固相担体への低分子化合物の固定方法

【特許請求の範囲】

【請求項1】 以下の工程を含むことを特徴とする低分子化合物の固相担体への固定方法。

(1) 光反応性化合物が表面に結合している固相担体に、低分子化合物を含む溶液を接触させる工程

(2) 低分子化合物を含む溶液を、固相担体に接触させた状態で乾固させる工程

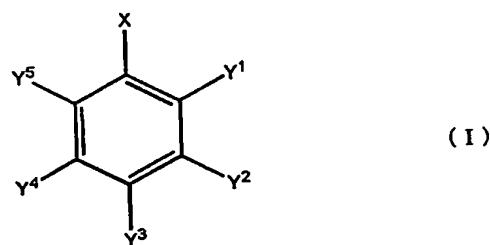
(3) 固相担体に光を照射し、光反応性化合物と低分子化合物との間に共有結合を形成させる工程

【請求項2】 光反応性化合物が、ナイトレン、カルベン、ラジカル、又は炭素求電子剤を発生し得る化合物であることを特徴とする請求項1記載の低分子化合物の固相担体への固定方法。

【請求項3】 光反応性化合物が、ジアゾニウム基、アジド基、ジアジリン環、又はジアゾ基を部分構造として含む化合物であることを特徴とする請求項1記載の低分子化合物の固相担体への固定方法。

【請求項4】 光反応性化合物が、式(I)：

【化1】



〔式中、Xは、 $-N_3$ 、 $-C^*(R^1)N=N^*$ (*同士は連結して三員環を形成する)、 $-N_2^+Z^-$ 、 $-C(R^2)=O$ 、 $-CH=CH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-C(=O)N_3$ 、 $-Cl$ 、又は $-NH-CH_2-CO-CH=N_2$ を表し； R^1 は、水素原子、置換基を有していてもよいアルキル基、又は置換基を有していてもよいアリール基を表し； R^2 は置換基を有していてもよいアリール基を表し； Z^- は陰イオンを表し； Y^1 、 Y^2 、 Y^3 、 Y^4 、及び Y^5 のいずれか； Z^- は陰イオンを表す。〕

一つは固相担体表面に担持された官能基と反応して共有結合を形成しうる基を表し、他の四つはそれぞれ独立して水素原子又はハロゲン原子を表す。】
で表される化合物であることを特徴とする請求項1記載の低分子化合物の固相担体への固定方法。

【請求項5】 固相担体が、マイクロアレイ用基板であることを特徴とする請求項1乃至4のいずれか一項記載の低分子化合物の固相担体への固定方法。

【請求項6】 請求項5記載の方法によって得られる低分子マイクロアレイ。

【請求項7】 以下の工程を含むことを特徴とする低分子化合物と相互作用をする物質の検出方法。

(1) 請求項6記載の低分子マイクロアレイに、標識された試料物質を含む溶液を接触させる工程

(2) 低分子化合物と結合しない物質を除去する工程

(3) 試料物質の標識を検出する工程

【請求項8】 以下の工程を含むことを特徴とする低分子化合物における相互作用部位の特定方法。

(1) 光反応性化合物と、特定物質と相互作用をする低分子化合物を混合する工程

(2) 前記混合物に光を照射し、光反応性化合物と低分子化合物との間に共有結合を形成させる工程

(3) 光反応性化合物と低分子化合物の複合体を、低分子化合物の結合部位の違いにより分別する工程

(4) 分別された前記複合体をそれぞれマイクロアレイ用基板に固定する工程

(5) 前記基板上に固定された複合体に、標識された前記特定物質を含む溶液を接触させる工程

(6) 基板上に固定された複合体のうち、標識が検出されないものを選択し、その結合体の低分子化合物と光反応性化合物との間の結合部位を特定する工程

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、低分子化合物の固相担体への固定方法、並びにこの方法により得られる低分子マイクロアレイ、この方法を利用した低分子化合物と相互作用をする物質の検出方法、及び低分子化合物における相互作用部位の特定方法に関する。

【0002】**【従来の技術】**

ガラススライドに代表される基板に、低分子化合物を微少量ずつ多種類導入し固定化した低分子マイクロアレイは、酵素等のタンパク質の阻害剤開発や機能解明のツールとして有用である。しかし現在までの低分子マイクロアレイ製造手法では、低分子化合物を固定化するには低分子側に水酸基やアミノ基等の官能基を一律に必要とするため、これらの官能基を一様に有した合成コンビナトリアルライブラリー化合物群のみアレイ化が可能であった（非特許文献1）。また、低分子化合物中、これらの官能基を含んだ部分構造は、基板との結合面に面しており、アレイ上でのタンパク質との結合実験においては無視されるが、低分子化合物をアレイ上から切り出し溶液中に溶解させた場合、またアレイに固定化させる前の化合物をバッファー等に溶解させた場合に、この部分と不特定のタンパク質との相互作用の可能性が生じるため、医薬開発の段階において副作用の原因となることが考えられた。

【0003】

ところで、DNAを固相担体上に固定するに当たり、光反応性化合物を利用することが既に報告されている（特許文献1）。この固定化方法を低分子マイクロアレイの作製法に適用すれば、上述した従来の低分子マイクロアレイ作製方法の問題点を解決できると考えられる。しかしながら、現在までのところ、前述したDNAの固定化方法を低分子化合物に適用したような事例は全く報告されていない。

【0004】**【特許文献1】**

特開2001-178472号公報

【0005】**【非特許文献1】**

MacBeath et al., J. Am. Chem. Soc. 1999, 121, 7967

【0006】

【発明が解決しようとする課題】

上述のように従来の低分子マイクロアレイの作製方法では、固定化可能な低分子は特定の官能基を持った一群の分子群に限定され、また、基板との結合に使われる官能基を含む部分構造は、アレイ上でのタンパク質等との結合実験では無視されてしまう。

【0007】

本発明は以上のような技術的背景の下になされたものであり、上記問題点を解消した低分子マイクロアレイの作製手段を提供することを目的とする。

【0008】

【課題を解決するための手段】

本発明者は、上記課題を解決するため銳意検討を重ねた結果、低分子化合物を、光反応性化合物を利用して基板上に固定することにより、官能基に依存せずに低分子化合物を固定できることを見出し、本発明を完成するに至った。

【0009】

即ち、本発明は、以下の工程を含むことを特徴とする低分子化合物の固相担体への固定方法である。

- (1) 光反応性化合物が表面に結合している固相担体に、低分子化合物を含む溶液を接触させる工程
- (2) 低分子化合物を含む溶液を、固相担体に接触させた状態で乾固させる工程
- (3) 固相担体に光を照射し、光反応性化合物と低分子化合物との間に共有結合を形成させる工程

また、本発明は、上記方法によって得られる低分子マイクロアレイである。

【0010】

更に、本発明は、以下の工程を含むことを特徴とする低分子化合物と相互作用をする物質の検出方法である。

- (1) 上記低分子マイクロアレイに、標識された試料物質を含む溶液を接触させる工程

(2) 低分子化合物と結合しない物質を除去する工程

(3) 試料物質の標識を検出する工程

更に、本発明は、以下の工程を含むことを特徴とする低分子化合物における相互作用部位の特定方法である。

(1) 光反応性化合物と、特定物質と相互作用をする低分子化合物を混合する工程

(2) 前記混合物に光を照射し、光反応性化合物と低分子化合物との間に共有結合を形成させる工程

(3) 光反応性化合物と低分子化合物の複合体を、低分子化合物の結合部位の違いにより分別する工程

(4) 分別された前記複合体をそれぞれマイクロアレイ用基板に固定する工程

(5) 前記基板上に固定された複合体に、標識された前記特定物質を含む溶液を接触させる工程

(6) 基板上に固定された複合体のうち、標識が検出されないものを選択し、その結合体の低分子化合物と光反応性化合物との間の結合部位を特定する工程

【0011】

【発明の実施の形態】

以下、本発明を詳細に説明する。

【0012】

本発明の低分子化合物の固相担体への固定方法は、以下の (A-1) ~ (A-3) の工程を含むことを特徴とするものである。

【0013】

工程 (A-1) では、光反応性化合物が表面に結合している固相担体に、低分子化合物を含む溶液を接触させる。

【0014】

光反応性化合物は、光照射により活性化され、低分子化合物との間に共有結合を形成できるものであれば特に限定されず、例えば、以下の (a) ~ (c) の一群の化合物を挙げることができる。

(a) ナイトレン、カルベン、ラジカル、又は炭素求電子剤を発生し得る化合物

これらの活性種を発生し得る化合物は、特開2001-178472号公報、1995年発行のテトラヘドロン誌 (Tetrahedron) 第51巻、12479-12520ページのS.A.Flemigの著した総説、および1998年発行の有機合成化学協会誌、第56巻581-590ページの畠中保丸の著した総説などに記載されている。例えば、ナイトレンを発生する化合物としては、芳香族アジド、アルキルアジド、ヘテロ環アジドなどのアジド基を有する化合物であり、カルベンを発生する化合物としてはジアゾ基またはジアジリン環を有する化合物であり、ラジカルを発生する化合物としてはベンゾフェノン類やエノン類のような共役ケトン類、芳香族ハロゲン化物類、オレフィン類などであり、炭素求電子剤を発生する化合物としては芳香族ジアゾニウム塩、ニトロベンゼン類、スルホニウム塩、ホスホニウム塩、アンモニウム塩などである。

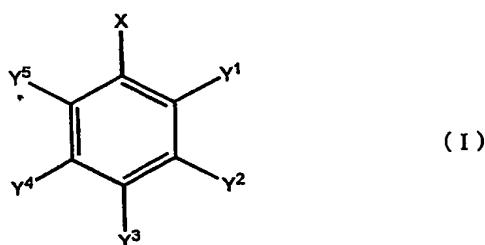
(b) ジアゾニウム基、アジド基、ジアジリン環、又はジアゾ基を部分構造として含む化合物

これらの部分構造を持つ化合物も前述した特開2001-178472号公報などに記載されている。

(c)式 (I) :

【0015】

【化2】



[式中、Xは、 $-N_3$ 、 $-C^*(R^1)N=N^*$ (*同士は連結して三員環を形成する)、 $-N_2^+Z^-$ 、 $-C(R^2)=O$ 、 $-CH=CH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-C(=O)N_3$ 、 $-Cl$ 、又は $-NH-CH_2-CO-CH=N_2$ を表し； R^1 は、水素原子、置換基を有していてもよいアルキル基、又は置換基を有していてもよいアリール基を表し； R^2 は置換基を有していてもよいアリール基を表し； Z^- は陰イオンを表し； Y^1 、 Y^2 、 Y^3 、 Y^4 、及び Y^5 のいずれかを表す。]

一つは固相担体表面に担持された官能基と反応して共有結合を形成しうる基を表し、他の四つはそれぞれ独立して水素原子又はハロゲン原子を表す。】
で表される化合物

【0016】

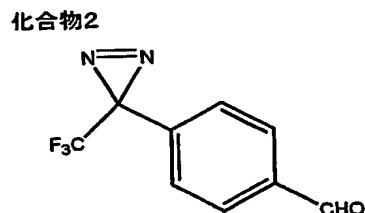
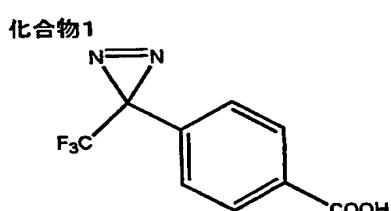
一般式（I）で表される化合物において、R¹で表される基は好ましくは炭素原子数が1乃至6の置換基を有していてもよいアルキル基、炭素原子数が6乃至12の置換基を有していてもよいフェニル基であり、特に好ましくはフッ素原子などの電子吸引基で置換されたアルキル基である。R²で表される基は好ましくはフェニル基である。Z⁻で表される陰イオンは好ましくはハロゲン化物イオン、四フッ化ホウ素イオン、又は六フッ化リン酸イオンである。固相担体表面に担持された官能基と反応して共有結合を形成しうる基は、Y¹、Y²、Y³、Y⁴、Y⁵のいずれでもよいが、Y³であることが好ましい。固相担体表面に担持された官能基と反応して共有結合を形成しうる基として好ましいものは、カルボキシル基、ホルミル基、活性エステル基、水酸基、チオール、スルフィド、アミノ基、ハロゲン置換アルキル基、トリアルコキシシリル基、およびこれらの置換基を有する基である。

【0017】

一般式（I）で表される化合物の具体例として、以下の化合物1～化合物27を例示できるが、これらに限定されるわけではない。

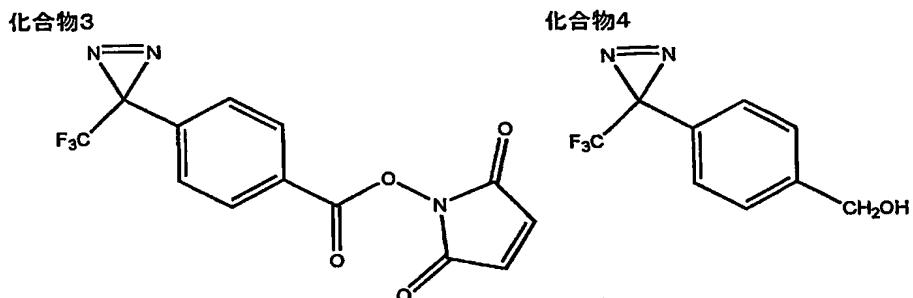
【0018】

【化3】



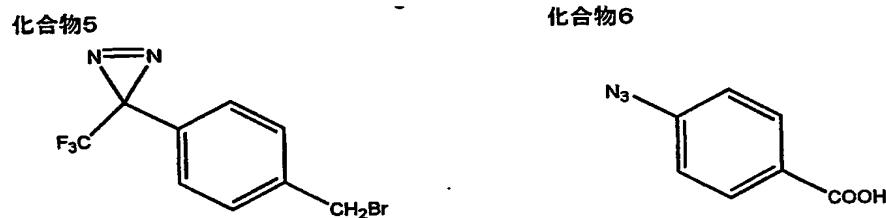
【0019】

【化4】



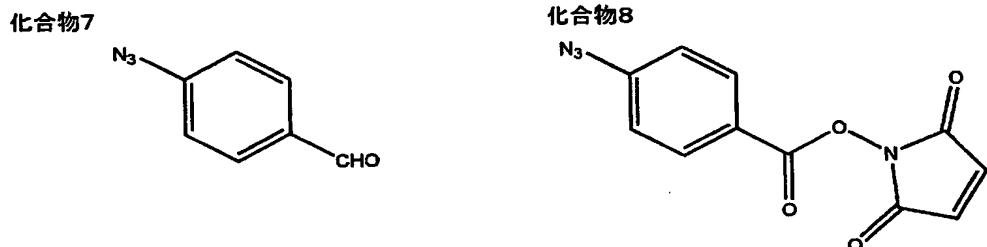
【0020】

【化5】



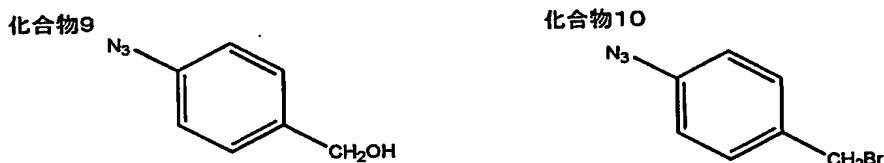
【0021】

【化6】



【0022】

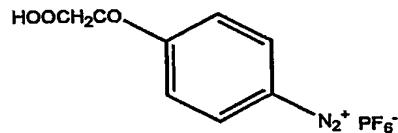
【化7】



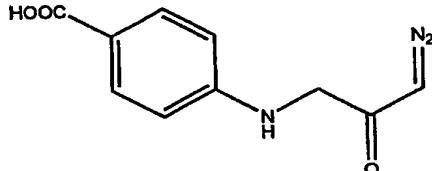
【0023】

【化8】

化合物11



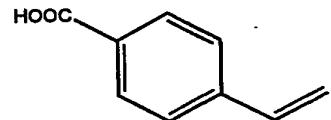
化合物12



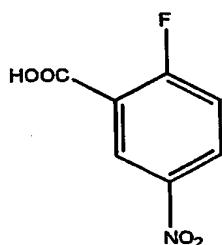
【0024】

【化9】

化合物13



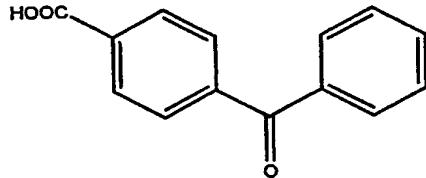
化合物14



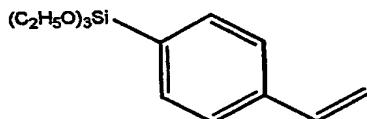
【0025】

【化10】

化合物15



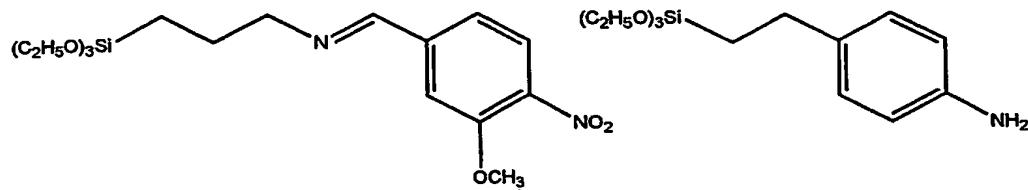
化合物16



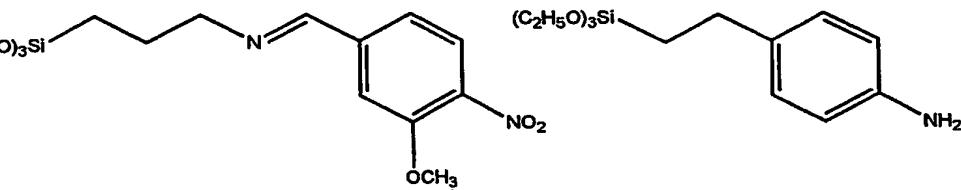
【0026】

【化11】

化合物17



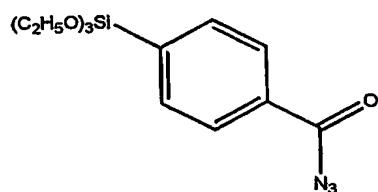
化合物18



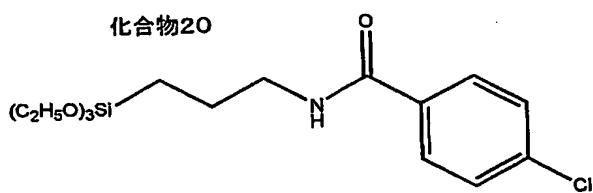
【0027】

【化12】

化合物19



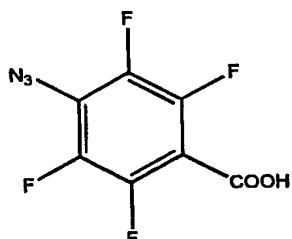
化合物20



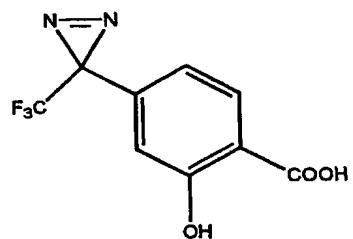
【0028】

【化13】

化合物21



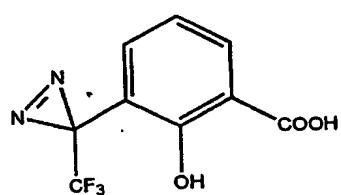
化合物22



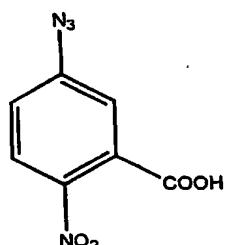
【0029】

【化14】

化合物23



化合物24



【0030】

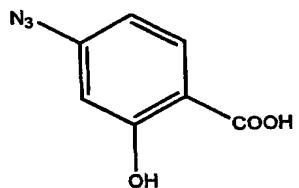
【化15】



【0031】

【化16】

化合物27



【0032】

光反応性化合物を、固相担体表面に結合させる手段は特に限定されず、例えば、特開2001-178472号公報記載の方法に従って行うことができる。光反応性化合物は、固相担体表面に直接結合させることが好ましいが、別の化合物を固相担体表面に結合させ、その化合物を介して結合させてもよい。また、光反応性化合物自体を結合させるのではなく、その前駆体を固相担体表面に結合させ、その後、適当な反応処理を施すことにより光反応性化合物に変換させてもよい。

【0033】

固相担体は、光反応性化合物を結合させ得るものであればどのようなものでもよく、マイクロアレイ用基板、ビーズ、繊維、管、容器（試験管やバイヤル）などを固相担体とすることができる、これらの中でもマイクロアレイ用基板が最も好ましい。低分子化合物を固定化したマイクロアレイ用基板は、低分子マイクロアレイとして、タンパク質などの検出に使用することができる。固相担体の材質としては、ガラス、セメント、陶磁器等のセラミックスもしくはニューセラミック

ス、ポリエチレンテレフタレート、酢酸セルロース、ビスフェノールAのポリカーボネート、ポリスチレン、ポリメチルメタクリレート等のポリマー、シリコン、活性炭、多孔質ガラス、多孔質セラミックス、多孔質シリコン、多孔質活性炭、織物、編み物、不織布、濾紙、短纖維、メンブレンフィルター等の多孔質物質、金などの導電性材料などを挙げることができ、これらの中でもガラス、シリコン、金などが好ましい。固相担体の表面は、アミノ基、カルボキシル基、ヒドロキシ基などを導入するため、ポリ陽イオンなどのポリマーによる被覆処理、あるいは固相担体表面への導入置換基を有するシランカップリング剤による処理が施されていてもよい。あるいはプラズマ処理により反応性官能基が導入されていてもよい。

【0034】

本発明における低分子化合物とは、主に炭素、水素、酸素、窒素、硫黄を主成分の原子とする有機化合物で、オリゴ糖、ポリペプチド等の1次代謝産物、また、脂肪酸、ポリケチド（アセトゲニン）、イソプレノイド、フェニルプロパノイド、アルカロイド等の2次代謝産物、また、芳香環、複素環を含む分子量2000程度までの合成有機化合物、またはこれらの複合体などを指し、主にタンパク質と結合することでそのタンパク質の機能を阻害もしくは昂進する可能性を有するものをいう。

【0035】

低分子化合物溶液の調製に用いる溶媒は、低分子化合物の種類に応じて適宜決めることができ、例えば、水、ジメチルスルホキシド（DMSO）、N,N-ジメチルフルオルムアミド（DMF）、ジオキサン、アセトニトリル、クロロホルムなどを使用することができる。また、低分子化合物溶液の濃度は、低分子化合物や溶媒の種類、あるいは接触の方法により異なるが、例えば、分子量500程度のポリケチドのDMSO溶液を固相担体上に滴下する場合は0.1～10 mM程度、分子量1200程度のポリペプチドのDMSO溶液を固相担体上に滴下する場合は0.1～100 mM程度である。

【0036】

低分子化合物溶液を、固相担体と接触させる方法は、光照射により低分子化合物を固相担体に固定できる方法であればどのようなものでもよく、例えば、固相

担体がマイクロアレイ用基板の場合、低分子化合物を含む溶液をこの基板上に滴下すればよい。このときの滴下量は、低分子化合物の種類や溶液の濃度などにより異なるが、1 nL～0.2 μ L程度である。

【0037】

工程（A-2）では、低分子化合物を含む溶液を、固相担体に接触させた状態で乾固させる。

【0038】

溶液を乾固させる方法は特に限定されず、自然乾燥によって乾固させてもよいが、真空ポンプ等を用いて人為的に乾燥させることが好ましい。

【0039】

溶液を乾固させることにより、低分子化合物と光反応性基が密接に接近し、低分子化合物が、様々な部位で光反応性化合物と結合するようになる。これは、低分子化合物のあらゆる部位を固相担体の表面に露出していることになり、低分子化合物の分子全体の性質（結合能など）を調べることが可能になる。また、溶液の乾固により、低分子化合物の分子密度が高くなり、光反応性化合物との反応効率が向上するという効果も得られる。

【0040】

工程（A-3）では、固相担体に光を照射し、光反応性化合物と低分子化合物との間に共有結合を形成させる。

【0041】

照射する光の波長は、光反応性化合物の種類に応じて決めればよく、通常、200～400nmの範囲の波長、好ましくは360nm付近の波長の光を照射する。光源は太陽光、水銀灯などの電灯光、レーザー光（半導体レーザー、固体レーザー、ガスレーザー）、発光ダイオードの発光、エレクトロルミネッセント素子の発光などを利用できる。光照射の方法は、水銀灯などの光源からの光を必要に応じて適当なフィルターを介して固相担体表面に均一に照射することもできるし、いわゆるマスクを用いて所望の形状のパターン露光をしてもよい。または、光をレンズや鏡を用いて集光し、微細な形状に照射してもよい。または、集光した光線を走査露光してもよい。照射時間は特に限定されない。

【0042】

光照射後の固相担体は、適当な溶媒又はバッファーで洗い、固定されなかった低分子化合物を除去する。これにより、低分子化合物が固定された固相担体を得ることができる。

【0043】

本発明の固定方法は、以下に述べる「低分子化合物と相互作用をする物質の検出方法」及び「低分子化合物における相互作用部位の特定方法」に応用できる。

【0044】

本発明の低分子化合物と相互作用をする物質の検出方法は、以下の（B-1）～（B-3）の工程を含むことを特徴とするものである。

【0045】

工程（B-1）では、上述の本発明の固定方法により得られる低分子マイクロアレイに、標識された試料物質を含む溶液を接触させる。

【0046】

試料物質は特に限定されないが、主としてタンパク質などの生体物質を使用する。試料物質の標識方法も特に限定されず、RI法で標識してもよいし、非RI法（蛍光法、ビオチン法等）で標識してもよい。

【0047】

試料物質溶液の調製に用いる溶媒は、試料物質の種類に応じて適宜決めることができ、例えば、水、リン酸バッファー、酢酸バッファー、トリスバッファーなどを使用することができる。また、試料物質溶液の濃度は、低分子化合物や溶媒の種類により異なるが、例えば、分子量160,000程度の蛍光標識化タンパク質のバッファー溶液の場合は10～100 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 程度である。

【0048】

試料物質溶液を、低分子マイクロアレイと接触させる方法は特に限定されず、例えば、試料物質溶液をマイクロアレイ上に滴下すればよい。このときの滴下量は、試料物質の種類や溶液の濃度などにより異なるが、0.1～1 $\mu\text{L} \cdot \text{mm}^{-2}$ 程度である。

【0049】

工程（B-2）では、低分子化合物と結合しない物質を除去する。

【0050】

低分子化合物と結合しない物質の除去は、適当なバッファーや溶媒等で洗浄することにより行う。

【0051】

工程（B-3）では、試料物質の標識を検出する。

【0052】

標識の検出は、標識物質の種類に応じて行うことができる。例えば、蛍光物質により標識した場合は、蛍光スライドスキャナーなどにより検出することができる。

【0053】

この工程で、標識が検出されれば、試料物質は低分子化合物と相互作用をする物質であると判断することができ、標識が検出されなければ試料物質は低分子化合物と相互作用をしない物質であると判断することができる。

【0054】

従来のマイクロアレイ法は、特定の官能基を利用して低分子化合物を固相担体に固定するが、その際、官能基を含んだ部分構造は固相担体との結合面を向いており、固相担体の表面には露出しない。従って、その官能基を含んだ部分構造が試料物質との相互作用に関与しているような場合には、実際には試料物質と相互作用をする低分子化合物であっても、それを相互作用をしないものとして判断してしまう可能性がある。本発明の検出方法では、低分子化合物のあらゆる部分が基板表面に露出しているマイクロアレイを用いるので、前述したような誤った判断をする可能性がなく、高い精度で低分子化合物と相互作用をする物質を検出することができる。

【0055】

本発明の低分子化合物における相互作用部位の特定方法は、以下の工程（C-1）～（C-6）を含むことを特徴とするものである。

【0056】

工程（C-1）では、光反応性化合物と、特定物質と相互作用をする低分子化

合物を混合する。

【0057】

光反応性化合物は、その形態が粉末状、油状を問わず、本発明の固定化方法と同様のものを使用できる。

【0058】

低分子化合物は、本発明の固定化方法と同様の化合物を使用できるが、この方法ではそのような化合物の中でも特に既に特定物質と相互作用をすることが確認されているものを使用する。

【0059】

工程（C-2）では、前記混合物に光を照射し、光反応性化合物と低分子化合物との間に共有結合を形成させる。

【0060】

この工程は、本発明の固定方法の（A-3）工程と同様に行うことができる。

【0061】

工程（C-3）では、光反応性化合物と低分子化合物の複合体を、低分子化合物の結合部位の違いにより分別する。

【0062】

複合体を分別する方法は特に限定されず、例えば高速液体クロマトグラフィーにより分別することができる。

【0063】

工程（C-4）では、分別された前記結合体をそれぞれマイクロアレイ用基板上に固定する。

【0064】

結合体をマイクロアレイ用基板上に固定する方法は常法に従って行うことができ、固相担体表面に担持された官能基を利用して固定化することが可能である。

【0065】

工程（C-5）では、前記基板上に固定された複合体に、標識された前記特定物質を含む溶液を接触させる。

【0066】

この工程は、本発明の検出方法の（B-1）工程と同様に行うことができる。但し、基板に接触させる物質は、低分子化合物と相互作用をするかどうかわからない物質（試料物質）ではなく、低分子化合物と相互作用をすることが確認されている物質である。

【0067】

工程（C-7）では、基板上に固定された複合体のうち、標識が検出されないものを選択し、その結合体の低分子化合物と光反応性化合物との間の結合部位を特定する。

【0068】

結合部位を特定する方法としては、例えば、マススペクトル、核磁気共鳴スペクトルなどによって行うことができる。

【0069】

以上の低分子化合物における相互作用部位の特定方法を図1を用いて説明する。図中の低分子化合物は、SH基を持っており、この基が特定物質との相互作用に関与している。工程（C-1）及び（C-2）により、低分子化合物は、光反応性化合物と結合する。このとき、低分子化合物は、SH基の部分だけでなく、様々な部位で光反応性化合物と結合する（図1b）。低分子化合物と光反応性化合物の結合体群は、工程（C-3）～工程（C-4）により分別され、基板上に固定される。低分子化合物に特定物質を接触させると、本来ならばすべての低分子化合物は特定物質と相互作用するはずであるが、一部の低分子化合物は相互作用をしない（図1c）。この特定物質と相互作用をしない低分子化合物の構造を遡つて解析すれば（図1b）、低分子化合物において、特定物質と相互作用をしていた部位（この図ではSH基）を特定できる。

【0070】

低分子化合物のどの部位が、タンパク質等との相互作用に関与しているのかを特定することは、医薬等の開発において非常に重要である。従来このような部位の特定は、低分子化合物中に存在する官能基を一つずつ変換して相互作用の有無を調べるといった煩雑な作業が必要であった。しかし、本発明の方法によれば、そのような煩雑な作業は不要であり、一回の作業で相互作用をする部位を特定す

ることができる。

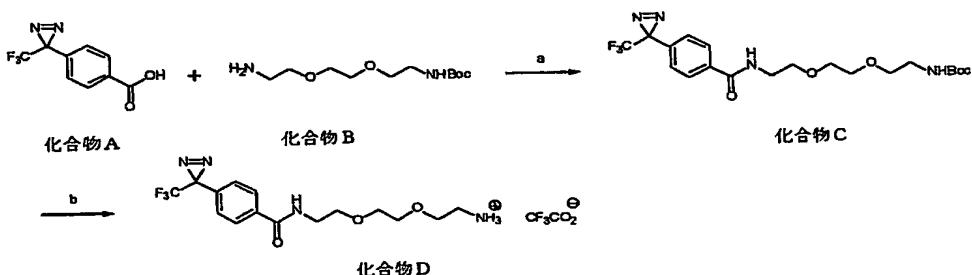
【0071】

【実施例】

【実施例1】 光親和性原子団へのポリエチレングリコールリンカーの導入

【0072】

【化17】



(a) EDCI, HCl, DMAP, DMF, r.t., 20 h, 83%; (b) $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$, CH_2Cl_2 , r.t., 70 min.

4-(3-トリフルオロメチル-3H-ジアジリン-3-イル)-安息香酸（化合物A）（17.9mg、 $72.0\mu\text{mol}$ ）、{2-[2-(2-アミノ-エトキシ)-エトキシ]-エチル}-カルバミン酸tert-ブチルエステル（化合物B）（73.8mg、 $297\mu\text{mol}$ 、4.1eq）、N,N-ジメチルアミノピリジン（3.1mg、 $25.4\mu\text{mol}$ 、0.35eq）の無水THF溶液（1mL）に室温で1-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-3-エチルカルボジイミド塩酸塩（24.1mg、1.26 μmol 、1.7eq）を加え、暗所で20時間攪拌した。溶媒を減圧下留去後、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（1g、クロロホルム：メタノール=25:1）で精製して[2-(2-{2-[4-(3-トリフルオロメチル-3H-ジアジリン-3-イル)-ベンゾイルアミノ]-エトキシ}-エトキシ)-エチル]-カルバミン酸tert-ブチルエステル（化合物C）を27.6mg（ $59.9\mu\text{mol}$ 、収率83%）得た。

【0073】

得られた化合物C（27.6mg、 $59.9\mu\text{mol}$ ）をジクロロメタン（1mL）とトリフルオロ酢酸（150 μL ）に溶解させ、室温で70分間攪拌した。溶媒を減圧下で留去後、逆相カラムクロマトグラフィー（メタノール：水=4:1メタノール）で精製し、N-{2-[2-(2-アミノ-エトキシ)-エトキシ]-エチル}-4-(3-トリフルオロメチル-3H-ジアジリン-3-イル)-ベンズアミドのトリフルオロ酢酸塩（化合物D）を21.1

mg (44.5mmol、収率74%) 得た。

化合物D：無色油状物質、¹H-NMR(400 MHz, CD₃OD) δ 7.90(2H, brd, J=8.6Hz), 7.34(2H, d, J=8.6Hz), 3.62-3.71(8H, m), 3.58(2H, t, J=4.8Hz), 3.07(2H, t, J=5.6Hz)。

【0074】

〔実施例2〕 ガラス基板の修飾

アミノ化スライドガラス〔松浪ガラス製DNAマイクロアレイ用コートスライドグラス（高密度アミノ基導入タイプ1スライド）76x26mm〕上に、N,N'-ジスクシンイミジルカルボネート(74.2mg、290 μmol)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(48mL、276 μmol)、DMF(600 μL)の混合液を、0.18 μL・mm⁻²の割合で添加し、室温で16時間処理した。処理後のスライドガラスを順にエタノール、脱イオン水、エタノール、脱イオン水で各10分間洗浄後、脱水遠心機(400xg)で1分間脱水し、更に真空乾燥させ、スクシンイミジル化スライドを得た。

【0075】

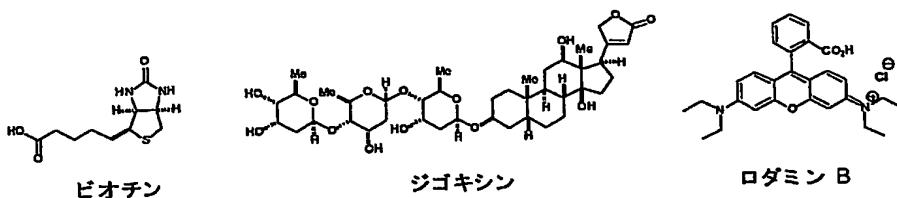
得られたスクシンイミジル化スライド上に、N-[2-[2-(2-アミノ-エトキシ)-エトキシ]-エチル]-4-(3-トリフルオロメチル-3H-ジアジリン-3-イル)-ベンズアミドのトリフルオロ酢酸塩（化合物D）(17.4mg、36.7 μmol)、N,N-ジイソプロピルアミン(40 μL、230 μmol)、DMF(360 μL)の混合液を0.11 μL・mm⁻²の割合で添加し、暗所、室温で14時間処理した。スライド上に残った過剰の試薬をエタノール、脱イオン水で順に除去し、脱水遠心機(400xg)で1分間脱水した。このスライドにエタノールアミンの1M DMF溶液を72mL・mm⁻²の割合で添加し、プロッキング処理を暗所、室温で1時間行った。スライド上に残った過剰の試薬をエタノール、脱イオン水で順に除去し、脱水遠心機(400xg)で1分間脱水して、光親和性原子団導入スライドを得た。以上のガラス基板の修飾工程の概要を図2に示す。

【0076】

〔実施例3〕 低分子化合物の固定化

【0077】

【化18】



光親和性原子団導入スライド上に、あらかじめ100、10、1、0.1、0.01mMに調製された低分子化合物（ビオチン、ロダミンB、ジゴキシン）の各DMSO溶液を各0.2 μ Lずつスポットした。このスライドを35℃のインキュベーターで3時間乾燥させた後、真空ポンプを用いて20時間乾燥させた。このスライドに365 nm の紫外線を30分間照射した後、スライド上に固定化されなかった過剰の低分子化合物をエタノールで洗い流した。更にこのスライドをエタノール、DMF、THF、エタノール、脱イオン水（各1時間）に順に浸して震盪洗浄し、低分子が固定化されたスライドを得た。

【0078】

〔実施例4〕 低分子—タンパク質間結合の検出

低分子固定化スライドに、タンパク質溶液（162 μ g/mL 抗ジゴキシンモノクローナル抗体クローニDI-22-FITC結合体、3.7 μ g/mL ストレプトアビジン-Alexa Fluor 633結合体、1% (w/v)スキムミルク、77mM NaCl、0.05% (w/v) Tween 20、50mM Tris-HCl、pH 7.5）を0.18mL \cdot mm $^{-2}$ の割合で添加し、室温下1時間処理した。このスライドを洗浄バッファー（77mM NaCl、0.05% (w/v) Tween 20、50mM Tris-HCl、pH 7.5）で3回震盪洗浄した後、脱イオン水ですすぎ、脱水遠心機（400xg）で1分間脱水した。このスライドを波長が各々488、532、635nmの光で励起させ、生じた蛍光を蛍光スライドスキャナーを用いて観測した。この結果を図3に示す。図3において、左列の画像はタンパク質溶液に浸す前のスライドを蛍光スキャナーで観測したものであり、右列の画像はタンパク質溶液で処理後に蛍光スキャナーで観測したものである。

【0079】

図3に示すように、635nmの波長の光を照射した場合は、ビオチン溶液をスポットした部分にのみ蛍光が検出され、ビオチンがタンパク質（ストレプトアビジ

ン-Alexa Fluor 633結合体）と結合したことが確認された。また、488nmの波長の光を照射した場合は、ジゴキシン溶液をスポットした部分にのみ蛍光が検出され、ジゴキシンがタンパク質（抗ジゴキシンモノクローナル抗体クローンDI-22-FITC結合体）と結合したことが確認された。

【0080】

【発明の効果】

本発明の固定方法は、官能基非依存的に低分子化合物を固定できるので、従来の固定方法よりも、多様な化合物を固定化できる。また、固定される低分子化合物は、分子中の様々な部位で、固相担体と結合しているので、低分子化合物のあらゆる部分が固相担体表面に露出することになり、この結果、低分子化合物の分子全体の結合性等を調べることが可能になる。

【図面の簡単な説明】

【図1】

本発明の低分子化合物における相互作用部位の特定方法を模式的に表した図である。

【図2】

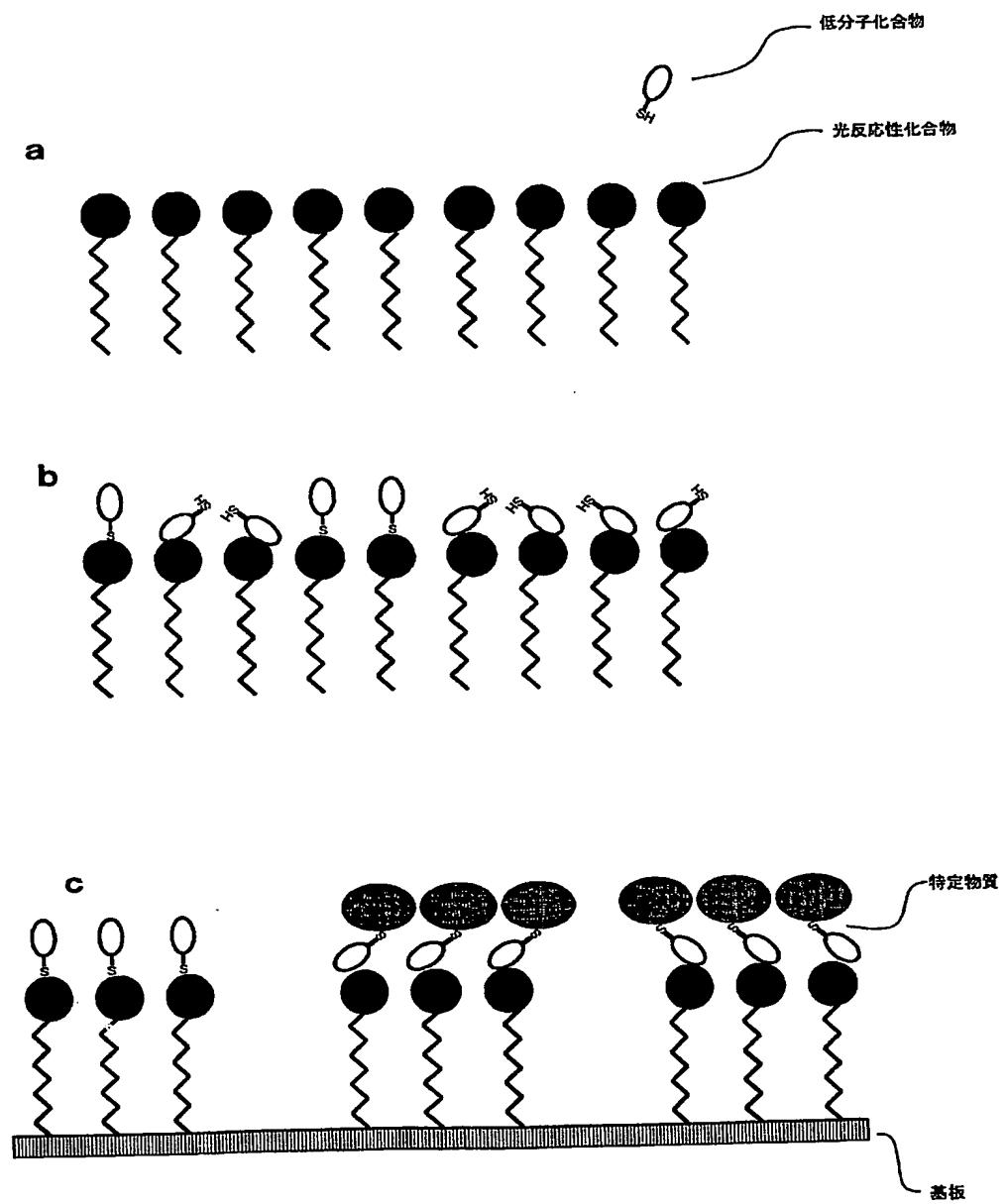
ガラス基板の修飾工程の概要を示す図である。

【図3】488nm、532nm、635nmの波長の光を照射した低分子固定化スライドを、蛍光スキャナーで観測した画像である。

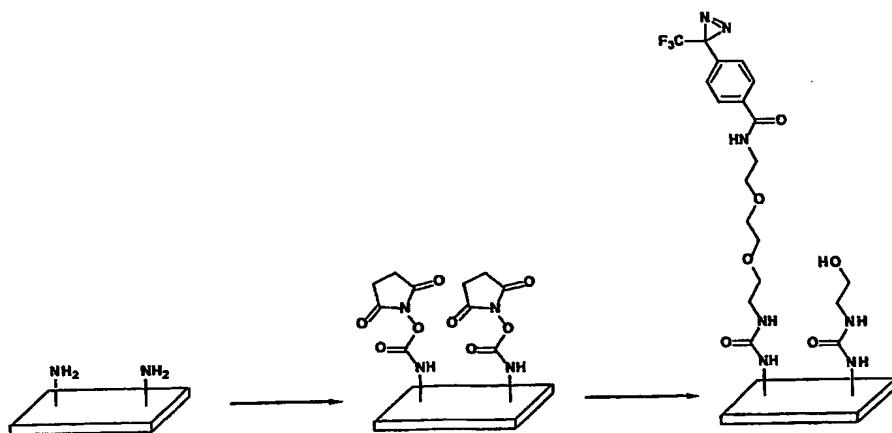
【書類名】

図面

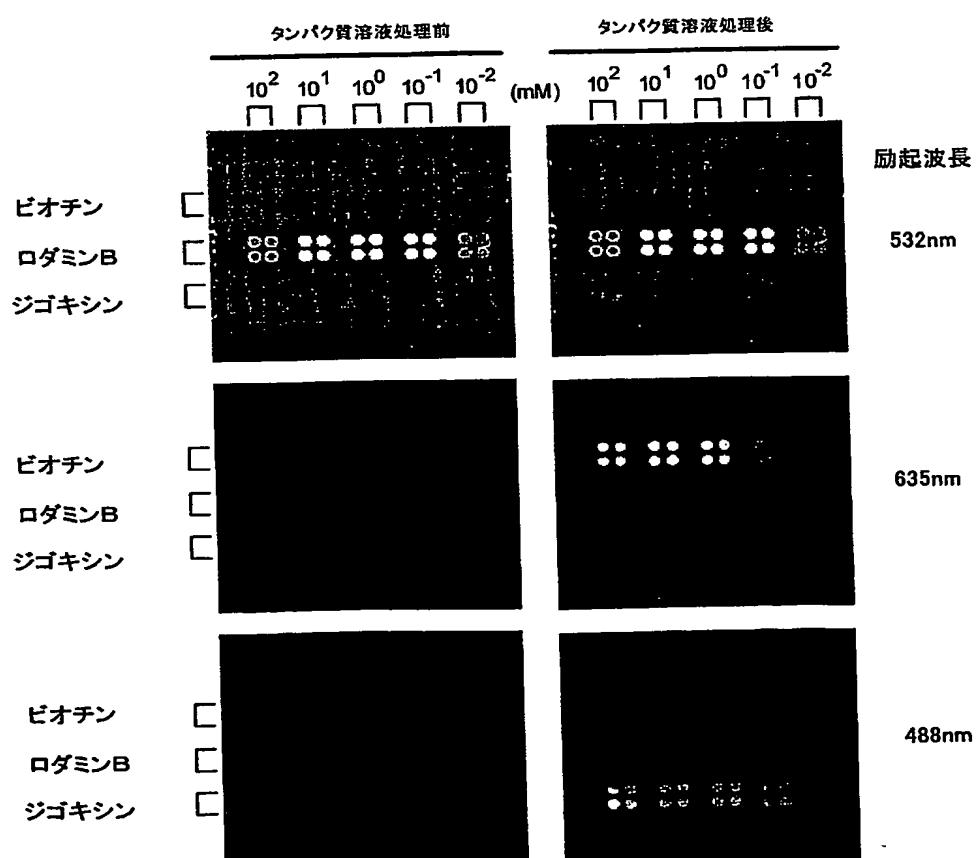
【図 1】



【図2】



【図3】



【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 官能基に依存しない低分子化合物の固相担体への固定方法を提供する

【解決手段】 光反応性化合物が表面に結合している固相担体に、低分子化合物を含む溶液を接触させる工程、低分子化合物を含む溶液を、固相担体に接触させた状態で乾固させる工程、及び固相担体に光を照射し、光反応性化合物と低分子化合物との間に共有結合を形成させる工程を含む低分子化合物の固相担体への固定方法。

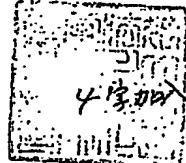
【選択図】 なし

【書類名】 出願人名義変更届（一般承継）
【提出日】 平成15年12月 1日
【あて先】 特許庁長官殿
【事件の表示】 特願2003-104928
【承継人】
 【識別番号】 503359821
 【住所又は居所】 埼玉県和光市広沢2番1号
 【氏名又は名称】 独立行政法人理化学研究所
【承継人代理人】
 【識別番号】 100075812
 【弁理士】
 【氏名又は名称】 吉武 賢次
【提出物件の目録】
 【物件名】 権利の承継を証明する書面 1
 【援用の表示】 平成15年11月20日提出の特許第1575167号外98件
 にかかる一般承継による特許権の移転登録申請書
 【物件名】 登記簿謄本 1
 【援用の表示】 平成15年11月20日提出の特許第1575167号外98件
 にかかる一般承継による特許権の移転登録申請書
 【物件名】 委任状 1

【物件名】

委任状

【添付書類】

1/  73

委 任 状

私は、

識別番号 100075812 弁理士 吉武賢次 氏

を代理人と定めて下記事項を委任する。

95444

1. 別紙目録に記載の特許出願に関する出願人名義変更届をする件
2. 上記各項の手続を処理するため復代理人を選任及び解任する件

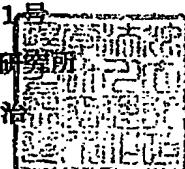
以 上

平成 15 年 11 月 13 日

住所又は居所 埼玉県和光市広沢2番1号

氏名又は名称 独立行政法人 理化学研究所

代表者 理事長 野依良治



目録(1)

1. 特願昭63-235737	51. 特願平07-327372
2. 特願平05-044143	52. 特願平08-000652
3. 特願平05-127257	53. 特願平08-026368
4. 特願平05-127258	54. 特願平08-030850
5. 特願平05-213675	55. 特願平08-041279
6. 特願平05-306164	56. 特願平08-045903
7. 特願平05-328611	57. 特願平08-051604
8. 特願平05-336746	58. 特願平08-065715
9. 特願平06-035100	59. 特願平08-070071
10. 特願平06-061792	60. 特願平08-105667
11. 特願平06-061793	61. 特願平08-107784
12. 特願平06-069150	62. 特願平08-116473
13. 特願平06-097098	63. 特願平08-123475
14. 特願平06-111624	64. 特願平08-127005
15. 特願平06-121100	65. 特願平08-131746
16. 特願平06-145908	66. 特願平08-132846
17. 特願平06-158670	67. 特願平08-132854
18. 特願平06-158671	68. 特願平08-142676
19. 特願平06-165751	69. 特願平08-158078
20. 特願平06-165752	70. 特願平08-167401
21. 特願平06-181857	71. 特願平08-196331
22. 特願平06-235742	72. 特願平08-197050
23. 特願平06-238603	73. 特願平08-197051
24. 特願平06-244764	74. 特願平08-211946
25. 特願平06-248486	75. 特願平08-216506
26. 特願平06-252942	76. 特願平08-216508
27. 特願平06-268723	77. 特願平08-222352
28. 特願平06-293933	78. 特願平08-231066
29. 特願平06-301372	79. 特願平08-233442
30. 特願平06-323795	80. 特願平08-236685
31. 特願平06-324490	81. 特願平08-251410
32. 特願平06-507966 (不記2002-12420)	82. 特願平08-262051
33. 特願平07-007185	83. 特願平08-302896
34. 特願平07-069255	84. 特願平08-308335
35. 特願平07-082880	85. 特願平08-308336
36. 特願平07-083142	86. 特願平08-311467
37. 特願平07-117933	87. 特願平08-315093
38. 特願平07-133487	88. 特願平08-317622
39. 特願平07-205141	89. 特願平08-320241
40. 特願平07-214659	90. 特願平08-506395
41. 特願平07-217276	91. 特願平09-002295
42. 特願平07-236185	92. 特願平09-010602
43. 特願平07-240684	93. 特願平09-019968
44. 特願平07-249244	94. 特願平09-019969
45. 特願平07-259922	95. 特願平09-019971
46. 特願平07-282716	96. 特願平09-024890
47. 特願平07-302793	97. 特願平09-028982
48. 特願平07-306004	98. 特願平09-046824
49. 特願平07-311711	99. 特願平09-049254
50. 特願平07-311715	100. 特願平09-053478

目録(2)

101. 特願平09-054595	151. 特願平10-045434
102. 特願平09-056654	152. 特願平10-049499
103. 特願平09-057342	153. 特願平10-049867
104. 特願平09-058774	154. 特願平10-051489
105. 特願平09-067611	155. 特願平10-051490
106. 特願平09-074394	156. 特願平10-051491
107. 特願平09-080480	157. 特願平10-051492
108. 特願平09-082965	158. 特願平10-051493
109. 特願平09-091523	159. 特願平10-060740
110. 特願平09-091591	160. 特願平10-060741
111. 特願平09-091694	161. 特願平10-061895
112. 特願平09-096968	162. 特願平10-076139
113. 特願平09-099061	163. 特願平10-085207
114. 特願平09-099109	164. 特願平10-085208
115. 特願平09-104093	165. 特願平10-103083
116. 特願平09-119730	166. 特願平10-103115
117. 特願平09-129068	167. 特願平10-103671
118. 特願平09-134525	168. 特願平10-104093
119. 特願平09-147964	169. 特願平10-113493
120. 特願平09-155364	170. 特願平10-116378
121. 特願平09-159963	171. 特願平10-121456
122. 特願平09-163630	172. 特願平10-127520
123. 特願平09-163631	173. 特願平10-136198
124. 特願平09-171924	174. 特願平10-149603
125. 特願平09-175896	175. 特願平10-150494
126. 特願平09-180423	176. 特願平10-151245
127. 特願平09-189436	177. 特願平10-155838
128. 特願平09-198201	178. 特願平10-155841
129. 特願平09-208866	179. 特願平10-156104
130. 特願平09-221067	180. 特願平10-156108
131. 特願平09-228345	181. 特願平10-198313
132. 特願平09-230870	182. 特願平10-200280
133. 特願平09-253740	183. 特願平10-217132
134. 特願平09-256795	184. 特願平10-217180
135. 特願平09-271782	185. 特願平10-222837
136. 特願平09-291995	186. 特願平10-227939
137. 特願平09-297084	187. 特願平10-229591
138. 特願平09-307627	188. 特願平10-232520
139. 特願平09-308597	189. 特願平10-232590
140. 特願平09-309848	190. 特願平10-236009
141. 特願平09-327140	191. 特願平10-237485
142. 特願平09-327609	192. 特願平10-238144
143. 特願平09-328742	193. 特願平10-245293
144. 特願平09-360327	194. 特願平10-250598
145. 特願平10-002030	195. 特願平10-250611
146. 特願平10-010471	196. 特願平10-252128
147. 特願平10-014152	197. 特願平10-260347
148. 特願平10-015690	198. 特願平10-260416
149. 特願平10-024892	199. 特願平10-268791
150. 特願平10-043335	200. 特願平10-269859

目録(3)

201. 特願平10-272529	251. 特願平11-135137
202. 特願平10-280351	252. 特願平11-135482
203. 特願平10-308533	253. 特願平11-143429
204. 特願平10-309765	254. 特願平11-144005
205. 特願平10-311673	255. 特願平11-147097
206. 特願平10-311674	256. 特願平11-151099
207. 特願平10-311675	257. 特願平11-166247
208. 特願平10-314856	258. 特願平11-173839
209. 特願平10-315751	259. 特願平11-179278
210. 特願平10-338896	260. 特願平11-186052
211. 特願平10-338897	261. 特願平11-193235
212. 特願平10-338898	262. 特願平11-224269
213. 特願平10-338899	263. 特願平11-225060
214. 特願平10-352428	264. 特願平11-225832
215. 特願平10-354665	265. 特願平11-225839
216. 特願平10-363297	266. 特願平11-226176
217. 特願平10-363329	267. 特願平11-234800
218. 特願平10-506788	268. 特願平11-240325
219. 特願平10-532832	269. 特願平11-240910
220. 特願平10-535583	270. 特願平11-241737
221. 特願平11-008183	271. 特願平11-242438
222. 特願平11-013380	272. 特願平11-242490
223. 特願平11-015176	273. 特願平11-253851
224. 特願平11-031724	274. 特願平11-260947
225. 特願平11-035776	275. 特願平11-277759
226. 特願平11-046372	276. 特願平11-278976
227. 特願平11-055835	277. 特願平11-279324
228. 特願平11-055867	278. 特願平11-281632
229. 特願平11-055930	279. 特願平11-303976
230. 特願平11-056957	280. 特願平11-309616
231. 特願平11-057381	281. 特願平11-315036
232. 特願平11-057749	282. 特願平11-321282
233. 特願平11-058103	283. 特願平11-336079
234. 特願平11-061079	284. 特願平11-346467
235. 特願平11-061080	285. 特願平11-354563
236. 特願平11-064193	286. 特願平11-360274
237. 特願平11-064372	287. 特願平11-365899
238. 特願平11-064506	288. 特願平11-373483
239. 特願平11-065136	289. 特願平11-510791
240. 特願平11-074385	290. 特願平11-515324
241. 特願平11-081225	291. 特願2000-001783
242. 特願平11-090383	292. 特願2000-005221
243. 特願平11-091875	293. 特願2000-009363
244. 特願平11-103231	294. 特願2000-010516
245. 特願平11-104509	295. 特願2000-011147
246. 特願平11-106920	296. 特願2000-011623
247. 特願平11-124187	297. 特願2000-016518
248. 特願平11-130771	298. 特願2000-016622
249. 特願平11-130814	299. 特願2000-017112
250. 特願平11-130815	300. 特願2000-018612

目録(4)

301. 特願2000-019195	351. 特願2000-141763
302. 特願2000-019528	352. 特願2000-148843
303. 特願2000-020067	353. 特願2000-152455
304. 特願2000-030321	354. 特願2000-152469
305. 特願2000-034109	355. 特願2000-154484
306. 特願2000-039082	356. 特願2000-161895
307. 特願2000-040355	357. 特願2000-163122
308. 特願2000-041927	358. 特願2000-164584
309. 特願2000-041929	359. 特願2000-179723
310. 特願2000-045318	360. 特願2000-181281
311. 特願2000-045855	361. 特願2000-184259
312. 特願2000-051488	362. 特願2000-184295
313. 特願2000-051650	363. 特願2000-191007
314. 特願2000-052040	364. 特願2000-191265
315. 特願2000-053707	365. 特願2000-192332
316. 特願2000-054949	366. 特願2000-193817
317. 特願2000-056093	367. 特願2000-195384
318. 特願2000-056879	368. 特願2000-196991
319. 特願2000-057564	369. 特願2000-197022
320. 特願2000-057565	370. 特願2000-202801
321. 特願2000-057566	371. 特願2000-216457
322. 特願2000-058133	372. 特願2000-223714
323. 特願2000-058282	373. 特願2000-224970
324. 特願2000-062316	374. 特願2000-225486
325. 特願2000-064142	375. 特願2000-225864
326. 特願2000-064209	376. 特願2000-225978
327. 特願2000-071119	377. 特願2000-226361
328. 特願2000-076122	378. 特願2000-229191
329. 特願2000-085874	379. 特願2000-230551
330. 特願2000-089078	380. 特願2000-237165
331. 特願2000-092693	381. 特願2000-237166
332. 特願2000-100395	382. 特願2000-237533
333. 特願2000-105139	383. 特願2000-246309
334. 特願2000-105917	384. 特願2000-248331
335. 特願2000-107160	385. 特願2000-249232
336. 特願2000-108409	386. 特願2000-256149
337. 特願2000-109638	387. 特願2000-257080
338. 特願2000-109954	388. 特願2000-257083
339. 特願2000-118361	389. 特願2000-260030
340. 特願2000-120874	390. 特願2000-261233
341. 特願2000-123634	391. 特願2000-264743
342. 特願2000-128431	392. 特願2000-265344
343. 特願2000-131049	393. 特願2000-278502
344. 特願2000-131050	394. 特願2000-279557
345. 特願2000-131745	395. 特願2000-292422
346. 特願2000-134427	396. 特願2000-292832
347. 特願2000-136551	397. 特願2000-299812
348. 特願2000-136572	398. 特願2000-307464
349. 特願2000-138977	399. 特願2000-308248
350. 特願2000-141566	400. 特願2000-309581

目録(5)

401. 特願2000-319775	451. 特願2001-071435
402. 特願2000-322056	452. 特願2001-072650
403. 特願2000-333311	453. 特願2001-072668
404. 特願2000-334686	454. 特願2001-072963
405. 特願2000-334969	455. 特願2001-073028
406. 特願2000-343912	456. 特願2001-074964
407. 特願2000-347398	457. 特願2001-074965
408. 特願2000-347865	458. 特願2001-077257
409. 特願2000-358121	459. 特願2001-078671
410. 特願2000-368566	460. 特願2001-084173
411. 特願2000-374826	461. 特願2001-089541
412. 特願2000-375090	462. 特願2001-091911
413. 特願2000-378421	463. 特願2001-092337
414. 特願2000-378942	464. 特願2001-116171
415. 特願2000-378950	465. 特願2001-124294
416. 特願2000-384771	466. 特願2001-124452
417. 特願2000-387016	467. 特願2001-127575
418. 特願2000-394815	468. 特願2001-127576
419. 特願2000-396445	469. 特願2001-135357
420. 特願2000-399940	470. 特願2001-137087
421. 特願2000-400336	471. 特願2001-138103
422. 特願2000-401110	472. 特願2001-142583
423. 特願2000-401245	473. 特願2001-147081
424. 特願2000-401258	474. 特願2001-152364
425. 特願2000-503838	475. 特願2001-152379
426. 特願2000-571733	476. 特願2001-153447
427. 特願2000-571943	477. 特願2001-155572
428. 特願2000-602588	478. 特願2001-163740
429. 特願2000-602900	479. 特願2001-164819
430. 特願2000-618709	480. 特願2001-164997
431. 特願2001-003476	481. 特願2001-165133
432. 特願2001-005615	482. 特願2001-167910
433. 特願2001-007979	483. 特願2001-168784
434. 特願2001-016626	484. 特願2001-171705
435. 特願2001-025030	485. 特願2001-173331
436. 特願2001-037141	486. 特願2001-174421
437. 特願2001-037147	487. 特願2001-174553
438. 特願2001-042501	488. 特願2001-175898
439. 特願2001-044933	489. 特願2001-178169
440. 特願2001-047762	490. 特願2001-179858
441. 特願2001-050645	491. 特願2001-180552
442. 特願2001-053550	492. 特願2001-180554
443. 特願2001-054717	493. 特願2001-187735
444. 特願2001-059115	494. 特願2001-197185
445. 特願2001-059892	495. 特願2001-197897
446. 特願2001-060848	496. 特願2001-200854
447. 特願2001-062703	497. 特願2001-201356
448. 特願2001-065799	498. 特願2001-202971
449. 特願2001-065917	499. 特願2001-203089
450. 特願2001-068285	500. 特願2001-206505

目録(6)

501. 特願2001-206522	551. 特願2001-325367
502. 特願2001-206523	552. 特願2001-326872
503. 特願2001-209305	553. 特願2001-327853
504. 特願2001-212947	554. 特願2001-329023
505. 特願2001-216505	555. 特願2001-332168
506. 特願2001-220219	556. 特願2001-337467
507. 特願2001-226176	557. 特願2001-339396
508. 特願2001-228287	558. 特願2001-339593
509. 特願2001-228374	559. 特願2001-346035
510. 特願2001-235412	560. 特願2001-347316
511. 特願2001-235747	561. 特願2001-347637
512. 特願2001-238951	562. 特願2001-349614
513. 特願2001-241023	563. 特願2001-351730
514. 特願2001-243930	564. 特願2001-352189
515. 特願2001-246642	565. 特願2001-353038
516. 特願2001-249976	566. 特願2001-358446
517. 特願2001-254377	567. 特願2001-358581
518. 特願2001-254378	568. 特願2001-359710
519. 特願2001-255589	569. 特願2001-374928
520. 特願2001-256576	570. 特願2001-376591
521. 特願2001-257188	571. 特願2001-378757
522. 特願2001-261158	572. 特願2001-380473
523. 特願2001-266004	573. 特願2001-382537
524. 特願2001-266069	574. 特願2001-382539
525. 特願2001-268454	575. 特願2001-382599
526. 特願2001-267194	576. 特願2001-385258
527. 特願2001-267379	577. 特願2001-385512
528. 特願2001-267863	578. 特願2001-385513
529. 特願2001-272977	579. 特願2001-385538
530. 特願2001-273964	580. 特願2001-388116
531. 特願2001-276053	581. 特願2001-390122
532. 特願2001-279406	582. 特願2001-392087
533. 特願2001-280319	583. 特願2001-392088
534. 特願2001-285145	584. 特願2001-395196
535. 特願2001-291059	585. 特願2001-396120
536. 特願2001-292223	586. 特願2001-397762
537. 特願2001-292224	587. 特願2001-397998
538. 特願2001-293000	588. 特願2001-401139
539. 特願2001-293054	589. 特願2001-515803
540. 特願2001-293936	590. 特願2001-523852
541. 特願2001-294013	591. 特願2001-557672
542. 特願2001-298140	592. 特願2002-000993
543. 特願2001-298402	593. 特願2002-005746
544. 特願2001-307340	594. 特願2002-010344
545. 特願2001-309501	595. 特願2002-011558
546. 特願2001-309508	596. 特願2002-019752
547. 特願2001-309984	597. 特願2002-020329
548. 特願2001-310554	598. 特願2002-022499
549. 特願2001-313430	599. 特願2002-028046
550. 特願2001-319360	600. 特願2002-028109

目録(7)

601. 特願2002-040151	651. 特願2002-162157
602. 特願2002-042829	652. 特願2002-162211
603. 特願2002-044340	653. 特願2002-162365
604. 特願2002-044640	654. 特願2002-167759
605. 特願2002-046188	655. 特願2002-170068
606. 特願2002-047799	656. 特願2002-170902
607. 特願2002-053190	657. 特願2002-176435
608. 特願2002-053575	658. 特願2002-176583
609. 特願2002-055272	659. 特願2002-183722
610. 特願2002-057253	660. 特願2002-185966
611. 特願2002-057565	661. 特願2002-187362
612. 特願2002-057935	662. 特願2002-187957
613. 特願2002-057963	663. 特願2002-188281
614. 特願2002-066249	664. 特願2002-189265
615. 特願2002-070624	665. 特願2002-194627
616. 特願2002-070987	666. 特願2002-197812
617. 特願2002-071924	667. 特願2002-201443
618. 特願2002-074902	668. 特願2002-201575
619. 特願2002-078164	669. 特願2002-202118
620. 特願2002-081467	670. 特願2002-205814
621. 特願2002-081502	671. 特願2002-205825
622. 特願2002-083081	672. 特願2002-217714
623. 特願2002-084139	673. 特願2002-221188
624. 特願2002-085017	674. 特願2002-225469
625. 特願2002-087342	675. 特願2002-225724
626. 特願2002-094681	676. 特願2002-226859
627. 特願2002-095132	677. 特願2002-227286
628. 特願2002-095389	678. 特願2002-229686
629. 特願2002-100431	679. 特願2002-230562
630. 特願2002-106561	680. 特願2002-235294
631. 特願2002-119320	681. 特願2002-235737
632. 特願2002-120371	682. 特願2002-236838
633. 特願2002-123347	683. 特願2002-237058
634. 特願2002-128854	684. 特願2002-237092
635. 特願2002-133717	685. 特願2002-248946
636. 特願2002-133749	686. 特願2002-253322
637. 特願2002-134313	687. 特願2002-253689
638. 特願2002-141187	688. 特願2002-253697
639. 特願2002-141438	689. 特願2002-254096
640. 特願2002-142260	690. 特願2002-257924
641. 特願2002-149471	691. 特願2002-260788
642. 特願2002-149931	692. 特願2002-261499
643. 特願2002-150541	693. 特願2002-264969
644. 特願2002-154688	694. 特願2002-267114
645. 特願2002-154695	695. 特願2002-268987
646. 特願2002-154823	696. 特願2002-270917
647. 特願2002-158237	697. 特願2002-271375
648. 特願2002-158352	698. 特願2002-271473
649. 特願2002-160277	699. 特願2002-273996
650. 特願2002-162148	700. 特願2002-274469

目録(8)

701. 特願2002-276051	751. 特願2003-012738
702. 特願2002-282746	752. 特願2003-012774
703. 特願2002-286487	753. 特願2003-015968
704. 特願2002-289209	754. 特願2003-016044
705. 特願2002-295332	755. 特願2003-016940
706. 特願2002-296911	756. 特願2003-017397
707. 特願2002-299429	757. 特願2003-021499
708. 特願2002-301875	758. 特願2003-024347
709. 特願2002-303838	759. 特願2003-024620
710. 特願2002-312131	760. 特願2003-025277
711. 特願2002-320102	761. 特願2003-027647
712. 特願2002-320704	762. 特願2003-027648
713. 特願2002-325909	763. 特願2003-031882
714. 特願2002-325920	764. 特願2003-032932
715. 特願2002-332232	765. 特願2003-038206
716. 特願2002-339344	766. 特願2003-040642
717. 特願2002-339392	767. 特願2003-043961
718. 特願2002-339541	768. 特願2003-050153
719. 特願2002-339551	769. 特願2003-050446
720. 特願2002-341195	770. 特願2003-052520
721. 特願2002-343807	771. 特願2003-052602
722. 特願2002-344279	772. 特願2003-052613
723. 特願2002-345597	773. 特願2003-052877
724. 特願2002-347401	774. 特願2003-053023
725. 特願2002-348760	775. 特願2003-054182
726. 特願2002-349042	776. 特願2003-054798
727. 特願2002-354594	777. 特願2003-054799
728. 特願2002-357768	778. 特願2003-054846
729. 特願2002-357900	779. 特願2003-054847
730. 特願2002-358019	780. 特願2003-054848
731. 特願2002-358967	781. 特願2003-054849
732. 特願2002-360972	782. 特願2003-055452
733. 特願2002-360975	783. 特願2003-056628
734. 特願2002-368112	784. 特願2003-061426
735. 特願2002-376555	785. 特願2003-063532
736. 特願2002-376774	786. 特願2003-065013
737. 特願2002-376831	787. 特願2003-071028
738. 特願2002-379214	788. 特願2003-072979
739. 特願2002-380624	789. 特願2003-074168
740. 特願2002-381888	790. 特願2003-076107
741. 特願2002-382170	791. 特願2003-078999
742. 特願2002-383870	792. 特願2003-079598
743. 特願2002-521644	793. 特願2003-079613
744. 特願2002-532458	794. 特願2003-082466
745. 特願2002-546564	795. 特願2003-083318
746. 特願2002-548185	796. 特願2003-083433
747. 特願2002-570743	797. 特願2003-083480
748. 特願2003-003450	798. 特願2003-085193
749. 特願2003-012550	799. 特願2003-089026
750. 特願2003-012694	800. 特願2003-090331

目録(9)

801. 特願2003-091446	851. 特願2003-127135
802. 特願2003-092654	852. 特願2003-127150
803. 特願2003-093642	853. 特願2003-128818
804. 特願2003-094272	854. 特願2003-128897
805. 特願2003-094719	855. 特願2003-129347
806. 特願2003-095770	856. 特願2003-131313
807. 特願2003-095884	857. 特願2003-132280
808. 特願2003-095885	858. 特願2003-132605
809. 特願2003-095886	859. 特願2003-132806
810. 特願2003-095904	860. 特願2003-135591
811. 特願2003-097283	861. 特願2003-136445
812. 特願2003-097327	862. 特願2003-139397
813. 特願2003-101917	863. 特願2003-140684
814. 特願2003-104928	864. 特願2003-142303
815. 特願2003-105362	865. 特願2003-143932
816. 特願2003-107267	866. 特願2003-145221
817. 特願2003-107288	867. 特願2003-145390
818. 特願2003-107647	868. 特願2003-147820
819. 特願2003-107885	869. 特願2003-150690
820. 特願2003-109575	870. 特願2003-153014
821. 特願2003-115750	871. 特願2003-153015
822. 特願2003-115793	872. 特願2003-153016
823. 特願2003-115847	873. 特願2003-153985
824. 特願2003-115888	874. 特願2003-154009
825. 特願2003-116232	875. 特願2003-154841
826. 特願2003-116895	876. 特願2003-155397
827. 特願2003-118161	877. 特願2003-155407
828. 特願2003-118186	878. 特願2003-158017
829. 特願2003-119749	879. 特願2003-161005
830. 特願2003-119930	880. 特願2003-164126
831. 特願2003-120934	881. 特願2003-170051
832. 特願2003-121233	882. 特願2003-170324
833. 特願2003-121261	883. 特願2003-170325
834. 特願2003-121273	884. 特願2003-170326
835. 特願2003-121780	885. 特願2003-170327
836. 特願2003-122245	886. 特願2003-170328
837. 特願2003-123984	887. 特願2003-170329
838. 特願2003-124654	888. 特願2003-170330
839. 特願2003-124655	889. 特願2003-170573
840. 特願2003-124826	890. 特願2003-171576
841. 特願2003-124829	891. 特願2003-171619
842. 特願2003-124833	892. 特願2003-172898
843. 特願2003-124835	893. 特願2003-175819
844. 特願2003-125388	894. 特願2003-177298
845. 特願2003-125403	895. 特願2003-180198
846. 特願2003-125405	896. 特願2003-182958
847. 特願2003-127090	897. 特願2003-192763
848. 特願2003-127093	898. 特願2003-192775
849. 特願2003-127109	899. 特願2003-194837
850. 特願2003-127130	900. 特願2003-197229

目録(10)

901. 特願2003-198340	951. 特願2003-338191
902. 特願2003-204075	952. 特願2003-339542
903. 特願2003-205349	953. 特願2003-340181
904. 特願2003-205710	954. 特願2003-342519
905. 特願2003-206546	
906. 特願2003-207698	
907. 特願2003-207771	
908. 特願2003-207772	
909. 特願2003-207850	
910. 特願2003-270049	
911. 特願2003-271473	
912. 特願2003-272421	
913. 特願2003-275055	
914. 特願2003-277958	
915. 特願2003-279130	
916. 特願2003-283972	
917. 特願2003-284055	
918. 特願2003-286640	
919. 特願2003-289138	
920. 特願2003-293912	
921. 特願2003-296474	
922. 特願2003-298558	
923. 特願2003-299424	
924. 特願2003-303979	
925. 特願2003-304452	
926. 特願2003-304453	
927. 特願2003-305689	
928. 特願2003-305844	
929. 特願2003-306137	
930. 特願2003-307564	
931. 特願2003-313014	
932. 特願2003-315355	
933. 特願2003-318801	
934. 特願2003-321497	
935. 特願2003-322948	
936. 特願2003-324974	
937. 特願2003-326510	
938. 特願2003-327645	
939. 特願2003-327907	
940. 特願2003-328600	
941. 特願2003-328840	
942. 特願2003-330418	
943. 特願2003-330569	
944. 特願2003-331848	
945. 特願2003-332756	
946. 特願2003-333798	
947. 特願2003-333932	
948. 特願2003-334036	
949. 特願2003-334083	
950. 特願2003-336365	

認定・付加情報

特許出願の番号	特願2003-104928
受付番号	20308550807
書類名	出願人名義変更届（一般承継）
担当官	関 浩次 7475
作成日	平成16年 3月17日

<認定情報・付加情報>

【提出された物件の記事】

【提出物件名】	委任状（代理権を証明する書面）	1
---------	-----------------	---

特願 2003-104928

出願人履歴情報

識別番号 [000006792]

1. 変更年月日 1990年 8月28日
[変更理由] 新規登録
住 所 埼玉県和光市広沢2番1号
氏 名 理化学研究所

特願 2003-104928

出願人履歴情報

識別番号 [503359821]

1. 変更年月日 2003年10月 1日
[変更理由] 新規登録
住 所 埼玉県和光市広沢2番1号
氏 名 独立行政法人理化学研究所